

10/532682
PCT/JP03/14170

03.12.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日 2002年11月 8日
Date of Application:

出願番号 特願2002-325381
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2002-325381]

出願人 鐘淵化学工業株式会社
Applicant(s):

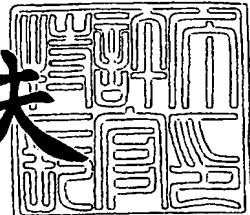
RECEIVED
03 FEB 2004
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月 15日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 TKS-4917

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県加古川市尾上町旭3-41-503

【氏名】 河内 秀夫

【特許出願人】

【識別番号】 000000941

【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

【代表者】 武田 正利

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005027

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 エルゴステロールの分離方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 エルゴステロールを含有する非水溶性の有機溶媒溶液よりエルゴステロールを分離する際、途中で水を供給し、エルゴステロールを析出させることを特徴とするエルゴステロールの分離方法。

【請求項2】 供給する水の量が、非水溶性の有機溶媒と2液相に分離しない範囲の量であることを特徴とする請求項1記載の方法。

【請求項3】 エルゴステロールを含有する非水溶性の有機溶媒溶液が、非水溶性の有機溶媒により植物、キノコ類あるいは酵母からエルゴステロールを抽出した溶液、あるいは抽出後非水溶性の有機溶媒に交換された液であることを特徴とする請求項1、2記載の方法。

【請求項4】 非水溶性の有機溶媒がヘキサン、ヘプタン、オクタンまたはこれらの混合物であることを特徴とする請求項1～3記載の方法。

【請求項5】 途中で水を供給する方法が、エルゴステロールを析出させる装置の気相部を連続的あるいは間欠的に加湿する方法であることを特徴とする請求項1～4記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明はエルゴステロールの分離方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 エルゴステロールは植物、キノコ類あるいは酵母などに含有されるステロールの一種で、ビタミンD₂の前駆体である有用な物質である。このエルゴステロールを非水溶性の有機溶媒中で晶析すると固液分離性の良い粒状の凝集結晶が得られることが知られている（例えば、特許文献1参照。）。しかしながらこの場合、エルゴステロールの該有機溶媒への溶解度から期待される結晶の収率に対して実際の収率は著しく低くなり、回収されなかった分は固液分離後のろ液より綿状の微細結晶となって次第に析出してくるという問題があった。一方、エルゴステロールは水和物結晶を生成するということは知られていた（例

えば、非特許文献1参照。)が、そのことと上記のような問題との関連は明らかではなかった。

【0003】

【特許文献1】

特開2002-80492号公報

【0004】

【非特許文献1】

S. E. Hull et al., Acta Cryst. B32,
2370-2373 (1976)

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記のような収率の悪化という問題に解決法を提供し、固液分離性の良いエルゴステロールの凝集結晶を高収率で得られるようにすることによって工業的に有利なエルゴステロールの分離方法を提供するものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者はエルゴステロールの晶析に関して種々の実験検討をおこなった結果、エルゴステロールの晶析時の水分量が収率に大きく影響していることを見いだし、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。本発明によるエルゴステロールの分離方法は、非水溶性の有機溶媒溶液に水分を連続的あるいは間欠的に供給することを特徴とするものである。本発明によれば、固液分離性の良いエルゴステロールの凝集結晶の生成が促され、高収率化を達成することができる。

【0007】

すなわち、エルゴステロールを含有する非水溶性の有機溶媒溶液よりエルゴステロールを分離する際、途中で水を供給し、エルゴステロールを析出させることを特徴とするエルゴステロールの分離方法。

【0008】

供給する水の量が、非水溶性の有機溶媒と2液相に分離しない範囲の量である

ことを特徴とする請求項1記載の方法。

【0009】

エルゴステロールを含有する非水溶性の有機溶媒溶液が、非水溶性の有機溶媒により植物、キノコ類あるいは酵母からエルゴステロールを抽出した溶液、あるいは抽出後非水溶性の有機溶媒に交換された液であることを特徴とする請求項1、2記載の方法。

【0010】

非水溶性の有機溶媒がヘキサン、ヘプタン、オクタンまたはこれらの混合物であることを特徴とする請求項1～3記載の方法。

【0011】

途中で水を供給する方法が、エルゴステロールを析出させる装置の気相部を連続的あるいは間欠的に加湿する方法であることを特徴とする請求項1～4記載の方法。

である。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明の実施の形態をさらに詳細に説明する。

【0013】

本発明でいう非水溶性の有機溶媒とは、その一般的な性質として例えば化学物質安全性データ等で水に不溶あるいは難溶と示されるような物質を指し、ヘキサン、ヘプタン、オクタンのような脂肪族炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素、塩化メチレン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素などが挙げられる。このうち、エルゴステロールを析出する操作をおこなう必要があるという観点からエルゴステロールの溶解性が非常に高い芳香族炭化水素は好ましくなく、脂肪族炭化水素が好ましい。そのうち特にヘキサン、ヘプタン、オクタンが好ましい。

【0014】

エルゴステロールを含有する非水溶性の有機溶媒溶液よりエルゴステロールを析出させる方法としては、一般に知られているような溶液温度を下げることにより溶解度を低下させて析出させる冷却晶析法や、有機溶媒を蒸発させて濃縮する

ことにより析出させる蒸発晶析法が適用できるが、本発明では共沸などにより水が蒸発し失われる蒸発晶析法より冷却晶析法の方が好ましい。析出させる装置としては、ジャケット付き攪拌槽を用いる回分式、1基または複数のジャケット付き攪拌槽より連続的に液の供給、抜き取りをおこなう連続式、あるいは塔形の連続晶析装置など特に制限なく用いることができる。

【0015】

供給する水の量は、非水溶性の有機溶媒と2液相に分離しない範囲の量が好ましい。水の量が多すぎると非水溶性溶媒の相と水相の2液相となるので操作しにくくなるほか、エルゴステロールは針状の結晶となって固液分離性が悪くなるという問題が生じる。一方、水を全く供給しないと結晶が析出しなくなって収率が悪化する。水は連続的あるいは間欠的に供給するのが好ましい。また水を液体で供給すると、その供給量が最終的に2液相に分離しない量であっても一時的に不均一な状態となり、その際水が局在する場所で針状結晶を生成するので、それを防ぐために気相部を加湿することにより水を供給し、液相は均一な状態に維持する方法をとることが好ましい。気相部を加湿する方法としては、直接水蒸気を送り込む方法のほか、水中を通過させた窒素ガスなどを流通させておく方法や、超音波加湿機等を用いて発生させた霧状の水を供給、あるいはその中を通過させたガスを流通させるなどの方法があげられるが、2液相に分離しない程度に水を供給できるものであれば特に制限されない。

【0016】

エルゴステロールを含有する非水溶性の有機溶媒溶液は、単にエルゴステロールのみが溶解している溶液のほか、エルゴステロールを多く含有する植物、キノコ類あるいは酵母からの抽出液あるいは抽出後溶媒を交換した液であっても良い。本発明により植物、キノコ類あるいは酵母からエルゴステロールを抽出し、本発明を用いてこれを分離回収することができる。

【0017】

【0018】

【実施例】以下に本発明の実施例を説明する。

【0019】

(実施例1) 500mlセパラブルフラスコに濃度4g／lのエルゴステロール含有ヘキサン溶液500mlをろ過して仕込み、攪拌しながら45℃から10℃まで0.2℃／分で冷却した。35℃からは25分おきに容器の上部を開放し、40℃の温水で加湿した空気をシリンジで100mlずつ送り込んだ。冷却終了後固液分離し、結晶を減圧乾燥して取り出した。得られた結晶は100～200μmの粒状の凝集結晶で、固液分離性は良く、回収率(仕込み量基準、溶液濃度を測定)は78%と良好であった。

【0020】

(実施例2) 濃度4g／lに調整したエルゴステロールのヘキサン溶液を内径30mm、高さ450mmの塔型連続晶析装置に連続的に供給した。晶析装置の操作は塔頂の抜き出し口温度10℃、攪拌回転速度100rpm、液供給速度5ml／分(供給液は約50℃に保温)、平均滞留時間60分でおこなった。装置の上端の気相部にはノズルより水を入れたトラップ管をくぐらせて加湿した窒素ガスを流通しておいた。装置内で析出し、沈降した結晶をサンプリングしたところ、200μm程度の粒状の凝集結晶で固液分離性は良かった。1時間運転後の回収率(仕込み量基準、装置出口の溶液濃度を測定)は77%と良好であった。

【0021】

(比較例1) 500mlセパラブルフラスコに濃度4g／lのエルゴステロール含有ヘキサン溶液500mlをろ過して仕込み、攪拌しながら45℃から10℃まで0.2℃／分で冷却した。装置は冷却終了まで密閉した状態とした。冷却終了後固液分離し、結晶を減圧乾燥して取り出した。得られた結晶は約200μmの粒状の凝集結晶で、固液分離性は良かったが、回収率(仕込み量基準、溶液濃度を測定)は53%と悪かった。

【0022】

(比較例2) 500mlセパラブルフラスコに濃度4g／lのエルゴステロール含有ヘキサン溶液500mlをろ過して仕込み、攪拌しながら45℃から10℃まで0.2℃／分で冷却した。冷却途中で水0.5mlを添加した。添加した水はヘキサンには溶解できず、液滴として冷却終了まで存在した。冷却終了後

固液分離し、結晶を減圧乾燥して取り出した。回収率（仕込み量基準、溶液濃度を測定）は87%と良好であったが結晶は取り扱いにくい針状となった。

【0023】

【発明の効果】

固液分離性の良い粒状のエルゴステロール凝集結晶を高収率で得ることが可能となる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 固液分離性の良い粒状のエルゴステロール凝集結晶を高収率で得る方法を提供する。

【解決手段】 エルゴステロールを含有する非水溶性の有機溶媒溶液（ヘキサン等）より、エルゴステロールを分離する際に、加湿空気または加湿窒素などを供給することにより、または途中で水を連続的あるいは間欠的に供給することにより、エルゴステロール水和物を析出させる。エルゴステロールは固液分離性の良い凝集結晶となって析出し、かつ高収率が達成される。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-325381
受付番号	50201691283
書類名	特許願
担当官	第八担当上席 0097
作成日	平成14年11月18日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年11月 8日

次頁無

特願 2002-325381

出願人履歴情報

識別番号

[000000941]

1. 変更年月日

[変更理由]

住 所

氏 名

1990年 8月27日

新規登録

大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

鐘淵化学工業株式会社